

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2001 - 3599

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **20.03.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **07.04.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/128136**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.01.2003**
(Věstník č. 1/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/IB00/00304**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/059486**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 45/06

A 61 P 43/00

(71) Přihlašovatel:

PFIZER PRODUCTS INC., Groton, CT, US;

(72) Původce:

Obach Ronald Scott, Groton, CT, US;

(74) Zástupce:

Matějka Jan JUDr., Národní 32, Praha, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Farmaceutický prostředek

(57) Anotace:

Farmaceutický prostředek, který obsahuje: (a) terapeuticky účinné množství léku, pro který je hlavním mechanismem eliminace u člověka oxidační biotransformace zprostředkovaná CYP2D6, nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli; (b) inhibitor CYP2D6 nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl v množství, které je účinné pro léčbu onemocnění nebo poruchy, pro jejíž léčbu je určen terapeutický lék; a (c) farmaceuticky přijatelný nosič, kde uvedený lék a uvedený inhibitor CYP2D6 nejsou stejné sloučeniny.

CZ 2001 - 3599 A3

Farmaceutický prostředek

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká farmaceutického prostředku obsahujícího inhibitor CYP2D6 v kombinaci s lékem majícím metabolismus katalyzovaný CYP2D6 pro zlepšení farmakokinetického profilu léku.

Dosavadní stav techniky

Klírens léků u člověka probíhá několika mechanismy, jako je metabolizování, vylučování močí, žlučí a podobně. I přes velké množství mechanismů klírens je velká část léků eliminována u člověka cestou jaterního metabolismu. Jaterní metabolismus se může skládat z oxidačních reakcí (například hydroxylace, dealkylace heteroatomu) a konjugačních reakcí (například glukuronidace, acetylace atd.). Opět, i přes různé možné typy metabolických reakcí je většina léků metabolizována oxidační dráhou. Tak je primárním způsobem eliminace většiny léků oxidativní jaterní metabolismus.

Z enzymů podílejících se na oxidačním metabolizování léků jsou hlavními enzymy superrodiny cytochromu P-450 (CYP). CYP superrodina zahrnuje více než 200 enzymů, které mohou katalyzovat různé typy oxidačních reakcí (cestou hypotetického společného reakčního mechanismu) na mnoha xenobiotických substrátech. U člověka je CYP katalyzovaný metabolismus většiny léků prováděn jednou z pěti izoform: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C9, CYP2D6 a CYP3A4, kde poslední tři uvedené enzymy jsou nejvýznamnějšími enzymy této skupiny.

1a

12.09.02

Ze všech známých lidských izoform CYP je nejlépe známá substrátová specificita pro CYP2D6. Tato izoforma se téměř

výlučně podílí na oxidačním metabolismu lipofilních aminových léčiv. Mezi dobře známé substráty CYP2D6 patří neuroleptika, antiarytmika typu 1C, β -blokátory, antidepressiva (tricyklická antidepressiva, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a inhibitory monoamin-oxidasy) a další léky, jako je kodein a dextrometorfan. Předpokládá se, že tato zřetelná specifická pro aminy jako substráty vzniká v důsledku přítomnosti kyselého aminokyselinového zbytku ve vazebném místě pro substrát. Tento zbytek může vytvářet iontové interakce s aminovými substráty za současného uložení míst pro oxidaci do správné polohy vzhledem k reaktivnímu Fe centru hemu CYP. Vztahy mezi strukturou a aktivitou pro CYP2D6 a metabolismu aminů vedly k vývoji prediktivního modelu pro tento enzym, který tvrdí, že pozice oxidace CYP2D6 substrátu je 5 až 7 Å od bazického aminového dusíku. Také se předpokládají některé další sterické požadavky.

Mnoho ze sloučenin, pro které je hlavním mechanismem eliminace u člověka oxidační biotransformace zprostředkovaná CYP2D6, vykazuje jednu nebo více nepříznivých charakteristik ve farmakokinetice u člověka. Těmito charakteristikami jsou: (1) značná variabilita v expozici mezi jedinci majícími a nemajícími kopii CYP2D6 genu ("rychlými a pomalými metabolizátory"); (2) vysoká variabilita v expozici mezi rychlými metabolizátory; (3) náchylnost k nepředpokladatelným vztahům dávka-expozice; (4) časté interakce s léky; a (5) krátký poločas a špatná orální biologická dostupnost způsobená hepatální eliminací při prvním průchodu léku játry.

Ačkoliv ne všechny substráty CYP2D6 mají tyto charakteristiky, většina substrátů CYP2D6 má jednu nebo více z těchto charakteristik.

V polovině osmdesátých let byla zjištěna nerovnováha v expozici lékům v malých podskupinách populace. V některých případech byla vysoká expozice pozorovaná u menšiny jedinců také spojena s nežádoucími reakcemi. Tato pozorování vedla k objevu genetického polymorfismu v CYP2D6. Gen pro CYP2D6 je nepřítomen u 5-10% kavkazské populace (kde tyto jedinci jsou označováni jako pomalý metabolizátoři neboli PM). Takový jedinci mohou být odlišeni od zbytku populace (rychlých metabolizátorů neboli EM) vyšetřením genotypu pomocí polymorfismu délky restrikčních fragmentů nebo pomocí určení fenotypu měřením poměru dextrorfanu/dextrometorfanu v moči po podání dextrometorfanu. Když jsou připraveny populační histogramy expozice prototypové sloučeniny vylučované CYP2D6, je pozorována bimodální distribuce. Například, průměrný poločas terminální fáze propafenonu, dobře známé sloučeniny eliminované CYP2D6, je 5,5 hodiny pro rychlé metabolizátory a 17,2 hodiny pro pomalé metabolizátory. EP-PM rozdíl je obvykle exacerbován po orálním podání sloučenin eliminovaných CYP2D6 v důsledku značných rozdílů v efektu první pasáže. Expozice propafenonu po orálním podání je 4,2-krát vyšší u PM ve srovnání s EM. Proto mohou mít sloučeniny eliminované CYP2D6 vyšší incidenci nežádoucích účinků, v důsledku vyšší systémové expozice pozorované u PM.

Bez ohledu na genetický polymorfismus existuje vysoká variabilita v expozici sloučeninám eliminovaným CYP2D6 mezi jedinci považovanými za rychlé metabolizátory. Ačkoliv není důvod této variability v současnosti znám, nezdá se, že by jí bylo zvýšení počtu kopií CYP2D6 genu (ačkoliv byl v literatuře ve švédsku popsán jeden takový genotyp), ani se nezdá, že by to bylo způsobeno faktory prostředí, protože tato izoforma CYP nebyla nikdy popsána jako indukovatelná. Příkladem této variability je expozice antidepresivu imipraminu, jehož

plasmatické koncentrace po orálním podání jsou až 20-násobné. Pro sloučeniny s širokým terapeutickým indexem nemusí být taková variabilita problematická. Nicméně, pokud se terapeutický index pro sloučeniny eliminované CYP2D6 blíží 10, tak je obvykle pozorovaná vyšší incidence nežádoucích účinků.

Metabolická eliminace je potenciálně satureovatelný proces. Vlastní klírens (Cl'_{int}), schopnost orgánu eliminovat sloučeninu bez přispění průtoku krve orgánem či vazby na plasmatické proteiny) je funkcí Michaelis-Mentenových parametrů:

$$\frac{1}{\text{orální expozice}} \propto Cl'_{int} = \frac{V_{max}}{K_M + [S]}$$

kde V_{max} a K_M jsou konstanty a $[S]$ znamená koncentraci léku v eliminujícím orgánu. Pro většinu léků jsou koncentrace léku obvykle dosahované in vivo pod K_M a tak výše uvedený zlomek obvykle generuje konstantní hodnotu K_M . Nicméně, pro mnoho reakcí katalyzovaných CYP2D6 jsou hodnoty K_M obvykle nízké. Předpokládá se, že toto je způsobeno silnou (relativně ve srovnání s jinými CYP enzymy) iontovou vazbou mezi kationtovými aminovými substráty a aniontovými aminokyselinami ve vazebném místě pro substrát CYP2D6. Tak může pro sloučeniny eliminované CYP2D6 koncentrace léku dosáhnout a přesáhnout hodnotu K_M , což vede k hodnotě vlastní klírens, která se snižuje se zvyšující se koncentrací léku. Protože koncentrace léku souvisí s dávkou, snižuje se klírens se zvyšující se dávkou. Při snižující se klírens se zvyšující se dávkou se expozice léku zvyšuje se zvyšující se dávkou. Takový vztah byl popsán ve vědecké literatuře pro propafenon a paroxetin, sloučeniny eliminované CYP2D6. Zajímavé je, že tento fenomén

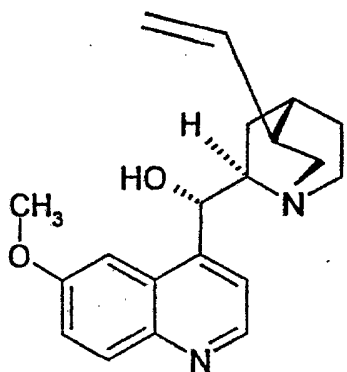
není pozorován u pomalých metabolizátorů, protože u těchto jedinců není přítomna izoforma CYP2D6.

Parametr K_M je komplexní funkcí rychlostí konstanty enzymu, která má, pro CYP, silnou složku vazebných konstant pro substrát. Existuje možnost, že kompetitivní inhibice metabolismu jednoho léku může proběhnout pomocí katalytické kompetitivní vazby druhého léku jako substrátu. Protože K_M pro CYP enzymy se blíží vazebným konstantám, blíží se v mnoha případech hodnotám K_I . Pro CYP2D6 mohou nízké hodnoty K_M pro obvyklé substráty také vést k nízkým hodnotám K_I pro stejné substráty jako kompetitivní inhibitory. Nízké hodnoty K_I odrážejí větší potenciál pro interakce lék-lék, protože nižší koncentrace a dávky léku jsou dostatečné pro inhibici. Tak je potenciál pro interakce lék-lék větší pro substráty CYP2D6 než pro jiné CYP substráty, v důsledku větších vazebných afinit substrátů CYP2D6. Protože hodnoty K_I se obvykle podobají hodnotám K_M , jde potenciál pro interakce lék-lék obvykle ruku v ruce s potenciálem pro přímo úměrné vztahy dávka-expozice.

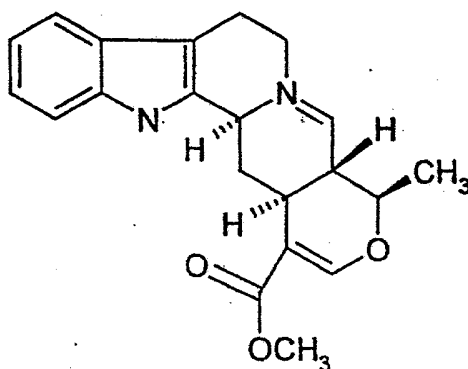
Jak bylo uvedeno výše, klírens souvisí s výrazem V_{max}/K_M . Pro sloučeniny s podobnými hodnotami V_{max} znamená nižší hodnota K_M vyšší klírens. Protože má mnoho substrátů CYP2D6 velmi nízké hodnoty K_M , je pro tyto sloučeniny pravděpodobnější, že budou mít vyšší hepatální klírens in vivo. Vyšší hepatální klírens vede ke kratšímu poločas. Také vede k významnějšímu vyloučení játry při první pasáži, což snižuje orální biologickou dostupnost. Toto platí například pro sloučeniny (7S,9S)-2-(2-pyrimidyl)-7-(sukcinamidomethyl)-prehydro-1H-pyrido-[1,2- α]pyrazin ("sunipetron") (K_M přibližně 1 μM , poločas u člověka přibližně 1 hodina), (2S,3S)-2-fenyl-3-(2-methoxyfenyl)-methylaminopiperidin (K_M přibližně 1 μM , poločas u člověka přibližně 4,7 hodiny), (1S,2S)-1-(4-hydroxyfenyl)-2-(4-

hydroxy-4-fenylpiperidin-1-yl)-1-propanol (K_M přibližně 3-4 μM , poločas u člověka přibližně 3-4 hodiny), a (2S,3S)-2-fenyl-3-(2-methoxy-5-trifluormethoxyfenyl)-methylamino-piperidin (K_M přibližně 1 μM , poločas u člověka přibližně 8 hodiny), což jsou všechno substráty CYP2D6. První dvě sloučeniny mají hodnoty K_M okolo 1 μM . Poločasy u člověka pro tyto sloučeniny jsou 1,1 a 4,7 hodiny a orální biologická dostupnost u člověka pro tyto sloučeniny je 4,6 a 1,0%, v příslušném pořadí. Hodnoty klírens pro první dvě sloučeniny, měřené po intravenosním podání u člověka, jsou v rozmezí hodnot limitovaných průtokem krve, což naznačuje, že hepatální exkrece přesahuje 90%.

Existuje několik sloučenin, o kterých je známo, že inhibují CYP2D6 reakce, buď "čistou" inhibicí nebo tím, že působí jako kompetitivní substráty. Oproti mnohým jiným CYP existují účinné inhibitory pro CYP2D6. Opět se předpokládá, že iontové interakce mezi kationtovou aminovou skupinou inhibitoru a aniontovým aminokyselinovým zbytkem CYP2D6 je alespoň částečně odpovědná za účinnost inhibitorů CYP2D6. Dva příklady účinných inhibitorů CYP2D6 jsou chinidin a ajmalacin:



chinidin, $K_i = 80$ nM



ajmalacin, $K_i = 4,6$ nM

Chinidin je běžně používané antiaritmikum, zatímco ajmalacin je méně známá přirozená látka s vasodilatační aktivitou. Protože chinidin je běžně podávanou substancí, byly studie lékových interakcí provedeny in vivo pro tento lék a sloučeniny eliminované CYP2D6. Chinidin má ten účinek, že konvertuje rychlé metabolizátory na pomalé metabolizátory prostřednictvím inhibice CYP2D6.

Dále, nedávno bylo zjištěno, že extrakty z třezalky obsahují substance, které mají inhibiční aktivity pro CYP, včetně inhibice CYP2D6. Příklady substancí v extraktech z třezalky vykazujících inhibiční aktivitu vůči CYP jsou hyperforin, I3, II8-biapigenin a quercetin. Další neidentifikované složky mají také inhibiční aktivitu vzhledem k CYP.

Pro sloučeniny eliminované CYP2D6 je problémem, na který je často zaměřena pozornost, rozdíl mezi expozicí u pomalých a rychlých metabolizátorů a vysoká variabilita expozice u rychlých metabolizátorů. Nicméně, často je přehlížena skutečnost, že tyto sloučeniny mají obvykle velmi uspokojivou farmakokinetiku u pomalých metabolizátorů. U jedinců bez CYP2D6 enzymu mají sloučeniny eliminované CYP2D6: (1) obvykle dlouhé hodnoty $T_{1/2}$ a vysokou orální biologickou dostupnost; a (2) nevykazují supraproporcionální vztahy dávka-expozice. Tím, že nemají CYP2D6 enzym, je dosaženo u pomalých metabolizátorů toho, že variabilita v expozici léku není větší než variabilita u léků nemetabolizovaných CYP2D6. Ačkoliv byly provedeny pokusy o spojení fenotypu pomalých metabolizátorů s náchylností k různým patologickým stavům, nebyly definitivní vztahy příčina-efekt doposud stanoveny. Protože tvoří pomalý metabolizátoři normální zdravý segment populace, tak se nepředpokládá, že by konverze rychlých metabolizátorů na

pomalé metabolizátory prostřednictvím podání specifického inhibitoru CYP2D6 měla nějaké nežádoucí účinky související s inhibicí tohoto enzymu.

Předkládaný vynález se týká kombinovaného přípravku nebo kombinovaného použití inhibitoru CYP2D6 a sloučeniny eliminované CYP2D6. Vynález místo eliminace lékových interakcí zahrnuje takovou interakci za účelem zlepšení farmakokinetiky terapeuticky použitelných sloučenin s nepříznivou farmakokinetikou. Takový postup je analogický s použitím prostředků se zpomaleným uvolňováním pro zlepšení farmakokinetiky léčiv. Nicméně, místo modulování eliminace léku pomocí ovlivnění rychlosti podávání využívá tento postup přímého modulování rychlosti eliminace. Dále, kromě prodloužení poločasu může inhibitor CYP2D6 zesilovat orální expozici v důsledku inhibice efektu první pasáže játry.

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález se týká způsobu podávání léků, pro které je hlavním mechanismem eliminace u člověka oxidační biotransformace zprostředkovaná CYP2D6 (tyto léky jsou zde také označovány jako "terapeutické léky), nebí jejich farmaceuticky přijatelných solí, v kombinaci s inhibitorem CYP2D6, nebo jeho farmaceuticky přijatelných solí, kde tato kombinace je podávána člověku, který potřebuje farmaceutickou aktivitu takového léku, kde terapeutický lék a inhibitor CYP2D6 nejsou stejné sloučeniny. Výše uvedený způsob je zde také označován jako "kombinovaný způsob".

Vynález se také týká kombinovaného způsobu, při kterém je lékem, pro který je hlavním mechanismem eliminace u člověka oxidační biotransformace zprostředkovaná CYP2D6, selektivní

inhibitor zpětného vychytávání serotoninu obsahující primární, sekundární nebo terciární alkylaminovou skupinu (jako je např. sertralin nebo fluoxetin).

Vynález se také týká kombinovaného způsobu, při kterém je lékem, pro který je hlavním mechanismem eliminace u člověka oxidační biotransformace zprostředkovaná CYP2D6, NMDA (N-methyl-D-aspartát) receptorový antagonist a obsahující primární, sekundární nebo terciární alkylaminovou skupinu.

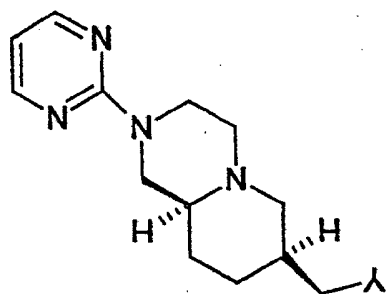
Vynález se také týká kombinovaného způsobu, při kterém je lékem, pro který je hlavním mechanismem eliminace u člověka oxidační biotransformace zprostředkovaná CYP2D6, antagonist receptoru pro neurokinin-1 (NK-1) obsahující primární, sekundární nebo terciární alkylaminovou skupinu.

Vynález se také týká kombinovaného způsobu, při kterém je lékem, pro který je hlavním mechanismem eliminace u člověka oxidační biotransformace zprostředkovaná CYP2D6, tricyklické antidepresivum obsahující primární, sekundární nebo terciární alkylaminovou skupinu (například desipramin, imipramin nebo klomipramin).

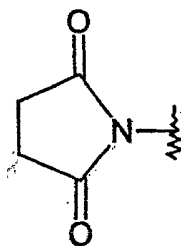
Výhodné provedení vynálezu se týká kombinovaného způsobu, při kterém je lékem, pro který je hlavním mechanismem eliminace u člověka oxidační biotransformace zprostředkovaná CYP2D6, (2S,3S)-2-fenyl-3-(2-methoxy-5-trifluormethoxyfenyl)-methylamino-piperidin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

Výhodné provedení vynálezu se týká kombinovaného způsobu, při kterém je lékem, pro který je hlavním mechanismem eliminace u člověka oxidační biotransformace zprostředkovaná CYP2D6, sunipetron nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

Sunipetron má následující vzorec:



kde Y je skupina vzorce:



Jiné výhodné provedení vynálezu se také týká kombinovaného způsobu, při kterém je lékem, pro který je hlavním mechanismem eliminace u člověka oxidační biotransformace zprostředkovaná CYP2D6, (1S,2S)-1-(4-hydroxyfenyl)-2-(4-hydroxy-4-fenylpiperidin-1-yl)-1-propanol nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

Příklady léků, pro které je hlavním mechanismem eliminace u člověka oxidační biotransformace zprostředkovaná CYP2D6, jsou: mequitazin (J. Pharmacol. Exp. Ther., 284, 437-442 (1998)); tamsulosin (Xenobiotica, 28, 909-22 (1998)); oxybutynin (Pharmacogen., 8, 449-51 (1998)); ritonavir (Clin. PK, 35, 275-291 (1998)); iloperidon (J. Pharmacol. Exp. Ther., 286, 1285-93 (1998)); ibogain (Drug Metab. Dispos., 26, 764-8 (1998)); delavirdin (Drug Metab. Dispos., 26, 631-9 (1998)); tolteridin (Clin. Pharmacol. Ther. 63, 529-39 (1998)); promethazin (Rinshovakon, 29, 231-38 (1998)); pimoqid, J. Pharmacol. Exp. Ther., 285: 428-37 (1998)); epinastin (Res. Comm. Md. Path. Pharmacol., 98, 273-92 (1997)); tramodol (Eur. J. Clin. Pharm., 53, 235-239 (1997)); prokainamid (Pharmacogenetics, 7,

381-90 (1997)); methamfetamin (Drug Metab. Dispos., 25, 1059-64 (1997)); tamoxifen (Cancer Res., 57, 3402-06 (1997)); nicergolin (Br. J. Pharm., 42, 707-11 (1996)); a fluoxetin (Clin. Pharmacol. Ther., 60, 512-21 (1996)). Všechny uvedené citace jsou uvedené jako odkazy ve své úplnosti.

Příklady dalších léků, pro které je hlavním mechanismem eliminace u člověka oxidační biotransformace zprostředkovaná CYP2D6, které jsou všechny, společně s příslušnými dráhami oxidační biotransformace zprostředkované CYP2D6 (např. O-demethylace, hydroxylace a pod.), uvedeny v M. F. Fromm et al. v Advanced Drug Delivery Reviews, 27, 171-199 (1997), jsou: alprenolol, amiflamin, amitriptylin, aprindin, brofaromin, buturalol, cinnarizin, klomipramin, kodein, debrisochin, desipramin, desmethylcitalopram, dexfenfluramin, dextromethorfan, dihydrokodin, dolasetron, encainid, ethylmorfin, flecainid, flunarizin, fluvoxamin, guanoxan, haloperidol, hydrokodon, indoramin, imipramin, maprotilin, methoxyamfetamin, methoxyfenamin, methylenedioxyamfetamin, metoprolol, mexiletin, mianserin, minaprin, prokodein, nortriptylin, N-propylajmalin, ondansetron, oxykodon, paroxetin, perhexilin, perfenazin, fenformin, promethazin, propafenon, propranolol, risperidon, spartein, thioridazin, timolol, tomoxetin, tropisetron, venlafaxin a zuclopenthixol.

Další výhodná provedení tohoto vynálezu se týkají kombinovaného způsobu, ve kterém je inhibítorem CYP2D6 (nebo jeho farmaceuticky přijatelnou solí), chinidin nebo ajmalacin nebo farmaceuticky přijatelná sůl jedné z těchto sloučenin.

Další výhodná provedení tohoto vynálezu se týkají kombinovaného způsobu, ve kterém je inhibítorem CYP2D6 (nebo jeho farmaceuticky přijatelnou solí), který je použit

v takovém způsobu, vybrán z následujících sloučenin a jejich farmaceuticky přijatelných solí: sertralin (J. Clin. Psychopharm. 18: 55-61 (1998)); venlafaxin (Br. J. Pharm. 43: 619-26 (1997)); dexmedetomidin (DMD, 25, 651-55 (1997)); tripennelemain, premethazin, hydroxyzin (Drug. Metab. Dispos. 26: 531-39 (1998)); halofrintat a chlorochin (Br. J. Clin. Pharm. 45: 315 (1988)); a moclobemid (Psychopharm. 135: 22-26 (1998)).

Další výhodná provedení tohoto vynálezu se týkají kombinovaného způsobu, ve kterém je inhibítorem CYP2D6 (nebo jeho farmaceuticky přijatelnou solí), který je použit v takovém způsobu, extrakt ze třezalky nebo jeho složka.

Vynález se také týká farmaceutického prostředku, který obsahuje:

(a) terapeuticky účinné množství léku, pro který je hlavním mechanismem eliminace u člověka oxidační biotransformace zprostředkovaná CYP2D6 (kde tento lék je v uvedené přihlášce také označován jako terapeutický lék), nebo jeho farmaceuticky účinné soli;

(b) množství inhibítora CYP2D6, nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, které je účinné pro léčbu onemocnění nebo poruchy, pro jejíž léčbu je určen terapeutický lék; a

(c) farmaceuticky přijatelný nosič;
kde uvedený lék a uvedený inhibitor CYP2D6 nejsou stejné sloučeniny.

Výše uvedený farmaceutický prostředek je zde dále označován jako "kombinovaný farmaceutický prostředek".

Výhodné provedení vynálezu se týká kombinovaného farmaceutického prostředku, ve kterém je lékem, pro který je hlavním mechanismem eliminace u člověka oxidační biotransformace zprostředkovaná CYP2D6, nebo jeho farmaceuticky přijatelnou solí, (2S,3S)-2-fenyl-3-(2-methoxy-5-trifluormethoxyfenyl)-methylamino-piperidin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

Jiné výhodné provedení vynálezu se týká kombinovaného farmaceutického prostředku, ve kterém je lékem, pro který je hlavním mechanismem eliminace u člověka oxidační biotransformace zprostředkovaná CYP2D6, nebo jeho farmaceuticky přijatelnou solí, (1S,2S)-1-(4-hydroxyfenyl)-2-(4-hydroxy-4-fenylpiperidin-1-yl)-1-propanol nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

Jiné výhodné provedení vynálezu se týká kombinovaného farmaceutického prostředku, ve kterém je lékem, pro který je hlavním mechanismem eliminace u člověka oxidační biotransformace zprostředkovaná CYP2D6, nebo jeho farmaceuticky přijatelnou solí, sunipetron nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

Jiné výhodné provedení vynálezu se týká kombinovaného farmaceutického prostředku, ve kterém je lék, pro který je hlavním mechanismem eliminace u člověka oxidační biotransformace zprostředkovaná CYP2D6, nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl, vybrán z následující skupiny sloučenin a jejich farmaceuticky přijatelných solí: mequitazin (J. Pharmacol. Exp. Ther., 284, 437-442 (1998)); tamsulosin (Xenobiotica, 28, 909-22 (1998)); oxybutynin (Pharmacogen., 8, 449-51 (1998)); ritonavir (Clin. PK, 35, 275-291 (1998)); iloperidon (J.Pharmacol. Exp. Ther., 286, 1285-93 (1998));

ibogain (Drug Metab. Dispos., 26, 764-8 (1998)); delavirdin (Drug Metab. Dispos., 26, 631-9 (1998)); tolteridin (Clin. Pharmacol. Ther. 63, 529-39 (1998)); promethazin (Rinshovakon, 29, 231-38 (1998)); pimoqid, J. Pharmacol. Exp. Ther., 285: 428-37 (1998)); epinastin (Res. Comm. Md. Path. Pharmacol., 98, 273-92 (1997)); tramodol (Eur. J. Clin. Pharm., 53, 235-239 (1997)); prokainamid (Pharmacogenetics, 7, 381-90 (1997)); methamfetamin (Drug Metab. Dispos., 25, 1059-64 (1997)); tamoxifen (Cancer Res., 57, 3402-06 (1997)); nicergolin (Br. J. Pharm., 42, 707-11 (1996)); a fluoxetin (Clin. Pharmacol. Ther., 60, 512-21 (1996)). Všechny uvedené citace jsou uvedené jako odkazy ve své úplnosti.

Jiné výhodné provedení vynálezu se týká kombinovaného farmaceutického prostředku, ve kterém je lék, pro který je hlavním mechanismem eliminace u člověka oxidační biotransformace zprostředkovaná CYP2D6, nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl, vybrán z následující skupiny sloučenin a jejich farmaceuticky přijatelných solí, které jsou všechny, společně s příslušnými dráhami oxidační biotransformace zprostředkované CYP2D6 (např. O-demethylace, hydroxylace a pod.), uvedeny v M. F. Fromm et al. v Advanced Drug Delivery Reviews, 27, 171-199 (1997): alprenolol, amiflamin, amitriptylin, aprindin, brofaromin, buturalol, cinnarizin, klomipramin, kodein, debrisočin, desipramin, desmethylcitalopram, dexfenfluramin, dextromethorfan, dihydrokodin, dolasetron, encainid, ethylmorfin, flecainid, flunarizin, fluvoxamin, guanoxan, haloperidol, hydrokodon, indoramin, imipramin, maprotilin, methoxyamfetamin, methoxyfenamin, methylenedioxyamfetamin, metoprolol, mexiletin, mianserin, minaprin, prokodein, nortriptylin, N-propylajmalin, ondansetron, oxykodon, paroxetin, perhexilin, perfenazin, fenformin, promethazin, propafenon, propranolol,

risperidon, spartein, thioridazin, timolol, tomoxetin, tropisetron, venlafaxin a zuclopenthixol.

Jiné výhodné provedení vynálezu se týká kombinovaného farmaceutického prostředku, ve kterém je lék, pro který je hlavním mechanismem eliminace u člověka oxidační biotransformace zprostředkovaná CYP2D6, nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl, vybrán z následující skupiny sloučenin a jejich farmaceuticky přijatelných solí: sertralin (J. Clin. Psychopharm. 18: 55-61 (1998)); venlafaxin (Br. J. Pharm. 43: 619-26 (1997)); dexmedetomidin (DMD, 25, 651-55 (1997)); tripennelamin, premetazín, hydroxyzin (Drug. Metab. Dispos. 26: 531-39 (1998)); halofrintat a chlorochin (Br. J. Clin. Pharm. 45: 315 (1988)); a moclobemid (Psychopharm. 135: 22-26 (1998)).

Jiné výhodné provedení vynálezu se týká kombinovaného způsobu, ve kterém je použitým inhibitorem CYP2D6 třezalka nebo extrakt z této rostliny nebo jeho složka.

Vynález se také týká kombinovaného farmaceutického prostředku, ve kterém je lékem, pro který je hlavním mechanismem eliminace u člověka oxidační biotransformace zprostředkovaná CYP2D6, selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu obsahující primární, sekundární nebo terciární alkylaminovou skupinu (jako je např. sertralin nebo fluoxetin).

Vynález se také týká kombinovaného farmaceutického prostředku, ve kterém je lékem, pro který je hlavním mechanismem eliminace u člověka oxidační biotransformace zprostředkovaná CYP2D6, NMDA (N-methyl-D-aspartát) receptorový

antagonista obsahující primární, sekundární nebo terciární alkylaminovou skupinu.

Vynález se také týká kombinovaného farmaceutického prostředku, ve kterém je lékem, pro který je hlavním mechanismem eliminace u člověka oxidační biotransformace zprostředkovaná CYP2D6, antagonistu receptoru pro neurokinin-1 (NK-1) obsahující primární, sekundární nebo terciární alkylaminovou skupinu.

Vynález se také týká kombinovaného farmaceutického prostředku, ve kterém je lékem, pro který je hlavním mechanismem eliminace u člověka oxidační biotransformace zprostředkovaná CYP2D6, tricyklické antidepresivum obsahující primární, sekundární nebo terciární alkylaminovou skupinu (například desipramin, imipramin nebo klomipramin).

Termín "léčba", jak je zde použit, označuje zvrácení, zmírnění, inhibici progresu nebo prevenci onemocnění nebo poruchy nebo jednoho nebo více příznaků onemocnění nebo poruchy. Termín "léčení", jak je zde použit, označuje akt léčby.

Termín "oxidační biotransformace zprostředkovaná CYP2D6" označuje oxidační reakce katalyzované CYP2D6 (například benzylová, aromatická nebo alifatická hydroxylace, O-dealkylace, N-dealkylace, vedlejší řetězce, sulfoxidace), které jsou prováděny na léku, jenž je substrátem pro CYP2D6.

Podrobný popis vynálezu

Tento vynález se týká jak kombinovaného způsobu, jak byl definován výše, ve kterém jsou terapeutický lék, nebo jeho

farmaceuticky přijatelná sůl, a inhibitor CYP2D6, nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl, podány současně v jednom farmaceutickém prostředku, a také kombinovaného způsobu, ve kterém jsou tato dvě aktivní činidla podána samostatně ve vhodném dávkovacím režimu za zisku příznivých účinků kombinované terapie.

Vhodný dávkovací režim, velikost každé podané dávky a specifické intervaly mezi dávkami každého aktivního činidla budou záviset na konkrétním léčeném pacientovi a na příčině a závažnosti obtíží. Obecně, při provádění způsobů podle předkládaného vynálezu, je terapeutický lék podáván v dávce o jeden řád nižší než je dávka, o které je známo, že je účinná a terapeuticky přijatelná při použití terapeutického léku samotného (t.j. jako jediného aktivního činidla) až v dávce, o které je známo, že je účinná a terapeuticky přijatelná při použití terapeutického léku samotného. Například, (2S,3S)-2-fenyl-3-(2-methoxy-5-trifluormethoxyfenyl)methylaminopiperidin bude obvykle podán dospělému člověku s průměrnou hmotností (přibližně 70 kg) v dávce od přibližně 5 do přibližně 1500 mg na den, v jedné dávce nebo rozděleně do více dávek, výhodně v dávce od přibližně 0,07 do přibližně 21 mg/kg. (1S,2S)-1-(4-hydroxyfenyl)-2-(4-hydroxy-4-fenylpiperidin-1-yl)-1-propanol nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl bude obvykle podán dospělému člověku s průměrnou hmotností v dávce od přibližně 0,02 do přibližně 250 mg na den, v jedné dávce nebo rozděleně do více dávek, výhodně v dávce od přibližně 0,15 do přibližně 250 mg/kg. Sunipetron bude obvykle podán dospělému člověku s průměrnou hmotností v dávce od přibližně 2 do přibližně 200 mg na den, v jedné dávce nebo rozděleně do více dávek. Jiné dávky mohou být použity v závislosti na fyzickém stavu léčeného pacienta a jeho nebo její individuální odpovědi na uvedený lék, stejně jako v závislosti na typu farmaceutického

prostředku a na době a intervalu mezi takovými aplikacemi. V některých případech mohou být vhodné dávky nižší než je výše uvedený limit, zatímco v jiných případech mohou být použity dávky vyšší bez toho, že by způsobily jakékoliv škodlivé účinky, s podmínkou, že takové vyšší dávky jsou nejprve rozděleny do několika menších dávek, které jsou podány během dne.

Terapeutické léky, například (7S,9S)-2-(2-pyrimidyl)-7-(sukcinamidomethyl)-prehydro-1H-pyrido-(1,2-a)pyrazin (sunipetron), (2S,3S)-2-fenyl-3-(2-methoxy-fenyl)-methylaminopiperidin, (1S,2S)-1-(4-hydroxyfenyl)-2-(4-hydroxy-4-fenylpiperidin-1-yl)-1-propanol, (2S,3S)-2-fenyl-3-(2-methoxy-5-trifluormethoxyfenyl)methylaminopiperidin, a sloučeniny inhibující CYP2D6 a jejich farmaceuticky přijatelné soli (terapeutické léky a inhibitory CYP2D6, stejně jako jejich farmaceuticky přijatelné soli, jsou zde souhrnně označovány jako „aktivní činidla“) mohou být podávány samostatně nebo dohromady, každý nebo oba v kombinaci s farmaceuticky přijatelnými nosiči nebo ředidly v jedné dávce nebo ve více dávkách. Přesněji, taková činidla mohou být podána v různých dávkových formách, t.j. mohou být kombinována s různými farmaceuticky přijatelnými inertními nosiči za zisku tablet, kapslí, pastilek, oplatek, medicínálních bonbonů, prášků, sprejů, krémů, obkladů, čípků, želé, gelů, past, pleťových vod, mastí, vodných suspenzí, injekčních roztoků, elixírů, sirupů a podobně. Mezi takové nosiče patří pevná ředidla nebo plniva, sterilní vodná media a různá netoxická organická rozpouštědla, atd. Dále mohou být orální farmaceutické prostředky vhodně oslazeny a/nebo dochuceny. Obecně, každé z výše uvedených aktivních činidel je přítomno v takové dávkové formě v koncentraci od přibližně 5,0% do přibližně 70% hmotnostních.

Pro orální podání mohou být použity tablety obsahující různé přísady, jako je mikrokryсталická celulóza, natrium-citrát, uhličitan vápenatý, fosforečnan vápenatý a glycin, spolu s různými činnými podporujícími rozpádatelny, jako je škrob (výhodně kukuřičný, bramborový nebo tapiokový škrob), kyselina alginová a některé komplexní silikáty, společně s pojivky pro granulování, jako je polyvinylpyrrolidon, sacharosa, želatina a arabská klovatina. Dále jsou pro tabletování často velmi užitečná kluzná činnidla, jako je magnesium-stearát, lauryl síran sodný a talek. Pevné prostředky podobného typu mohou být také použity jako náplně do kapslí z tuhé želatiny; výhodnými materiály v tomto směru jsou laktosa nebo mléčný cukr, stejně jako polyethylenglykoly s vysokou molekulovou hmotností. Když jsou pro orální podání použity vodné suspenze a/nebo elixíry, tak může být aktivní činnidlo kombinováno s různými sladidly nebo chuťovými korigens, barvivy a - pokud je to vhodné - emulgačními a/nebo suspenzačními činnidly, stejně jako s ředidly jako je voda, ethanol, propylenglykol, glycerin a jejich různé kombinace.

Pro parenterální podání mohou být použity roztoky jednoho nebo obou aktivních činnidel, nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí, v sezamovém nebo podzemnicovém oleji nebo ve vodném propylenglykolu. Vodné roztoky by měly být vhodné pufované (výhodně na pH vyšší než 8) (pokud je to vhodné) a měly by být izotonické. Tyto vodné roztoky jsou vhodné pro intravenózní injekce. Olejové roztoky jsou vhodné pro intraartikulární, intramuskulární a podkožní injekce. Příprava všech těchto roztoků za sterilních podmínek se provede standardními farmaceutickými technikami dobře známými odborníkům v oboru.

Dále, je také možné podat jedno nebo obě aktivní činidla, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, lokálně při léčbě zánětlivých onemocnění kůže, a tato aplikace může být provedena za použití krémů, želé, gelů, past, náplastí, mastí a podobně, podle standardní farmaceutické praxe.

To, zda je jedinec „rychlý metabolizátor“ nebo „pomalý metabolizátor“, může být určeno měřením koncentrací léku dextrometorfanu a jeho metabolitu dexrorfanu v krvi, moči nebo slinách jedince za určitou dobu po podání léku. Poměr dextrometorfan/dexrorfan menší než 0,3 definuje rychlé metabolizátory, zatímco stejný poměr vyšší nebo rovný 0,3 definuje pomalé metabolizátory. Vhodná doba pro stanovení po podání tohoto léku za účelem fenotypizace je: od přibližně 4 do 8 hodin pro testování moči, od 2 do 8 hodin pro testování plasmy a od 3 do 8 hodin pro testování slin. Tento způsob je popsán v Schmidt et al., Clin. Pharmacol. Ther. 38: 618, 1985.

Následující protokol může být použit pro stanovení vlivu současného podání inhibitoru CYP2D s terapeutickým lékem na farmakokinetiku terapeutického léku.

Způsob:

1. Jedinců, o kterých se ví, že jsou rychlými metabolizátory (EM; jedinci s funkční CYP2D6 aktivitou) se podá orální dávka testované sloučeniny a inhibitoru CYP2D6.
2. Současně, nebo v předem určené době po podání inhibitoru CYP2D6, se těmto jedincům podá dávka léku, o kterém je známo, že je primárně eliminován metabolismem zprostředkovaným CYP2D6.
3. V čase 0 (před aplikací dávky) a v předem určených časech po podání sloučeniny eliminované CYP2D se od každého

jedince odeberou vzorky krve. Příklad časů odběru vzorků je 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48 a 72 hodin.

4. krev (nebo plasma nebo sérum) se analyzuje na sloučeninu eliminovanou CYP2D6 za použití specifické bioanalytické metody (jako je HPLC s UV nebo MS detekcí).
5. Koncentrace sloučeniny eliminované CYP2D6 se vnesou do grafu v závislosti na času a z těchto dat se vypočte farmakokinetika. Měřenými farmakokinetickými parametry jsou plocha pod křivkou koncentrace vs. čas (AUC), maximální koncentrace (C_{max}), doba maximální koncentrace (T_{max}), klírens (CL) a poločas ($t_{1/2}$).
6. Ve druhém rameni pokusu je stejným jedincům podána sloučenina eliminovaná CYP2D6 za nepřítomnosti inhibitoru CYP2D6. Opakují se kroky 3-5 (pořadí obou ramen testu není důležité, pokud se použije dostatečná eliminační pauza).
7. Srovnají se grafy koncentrací vs. čas a farmakokinetické parametry ze dvou ramen testu a tímto srovnáním se hodnotí účinek inhibitoru CYP2D6.

P a t e n t o v é n á r o k y

1. Farmaceutický prostředek v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje:

(a) terapeuticky účinné množství léku, pro který je hlavním mechanismem eliminace u člověka oxidační biotransformace zprostředkovaná CYP2D6, nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli;

(b) inhibitor CYP2D6 nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl v množství, které je účinné pro léčbu onemocnění nebo poruchy, pro jejíž léčbu je určen terapeutický lék; a

(c) farmaceuticky přijatelný nosič;

kde uvedený lék a uvedený inhibitor CYP2D6 nejsou stejné sloučeniny.

2. Farmaceutický prostředek podle nároku 1

v y z n a č u j í c í s e t í m, že lék, pro který je hlavním mechanismem eliminace u člověka oxidační biotransformace zprostředkovaná CYP2D6, je vybrán ze skupiny sestávající z

(2S,3S)-2-fenyl-3-(2-methoxy-5-trifluormethoxyfenyl)-methylaminopiperidinu;

sunipetronu;

(1S,2S)-1-(4-hydroxyfenyl)-2-(4-hydroxy-4-fenylpiperidin-1-yl)1-propanolu;

a jejich farmaceuticky přijatelných solí.

3. Farmaceutický prostředek podle nároku 1

v y z n a č u j í c í s e t í m, že lék, pro který je hlavním mechanismem eliminace u člověka oxidační

biotransformace zprostředkovaná CYP2D6, je vybrán ze skupiny sestávající z mequitazinu; tamsulosinu; oxybutyninu; ritonaviru; iloperidonu; ibogainu; delavirdinu; tolteridinu; promethazinu; pimozidu; epinastinu; tramadolu; prokainamidu; methamfetaminu; tamoxifenu; nicergolinu; fluoxetinu; alprenololu; amiflaminu; amitriptylinu; aprindinu; brofarominu; buturalolu; cinnarizinu; klomipraminu; kodeinu; debrisočinu; desipraminu; desmethylcitalopramu; dexfenfluraminu; dextromethorfan; dihydrokodu; dolasetronu; encainidu; ethylmorfinu; flecainidu; flunarizinu; fluvoxaminu; guanoxanu; haloperidolu; hydrokodonu; indoraminu; imipraminu; maprotilinu; methoxyamfetaminu; methoxyfenaminu; methylendioxyamfetaminu; metoprololu; mexiletinu; mianserinu; minaprinu; prokodeinu; nortriptylinu; N-propylajmalinu; ondansetronu; oxykodonu; paroxetinu; perhexilinu; perfenazinu; fenforminu; promethazinu; propafenonu; propranololu; risperidonu; sparteinu; thioridazinu; timololu; tomoxetinu; tropisetronu; venlafaxinu a zuclopenthixolu a jejich farmaceuticky přijatelných solí.

4. Farmaceutický prostředek podle nároku 1

v y z n a č u j í c í s e t í m, že lék, pro který je hlavním mechanismem eliminace u člověka oxidační biotransformace zprostředkovaná CYP2D6, je vybrán ze skupiny sestávající z chinidinu; ajmalacinu; sertralinu; venlafaxinu; dexmedetomidinu; tripennelemainu; premethazinu; hydroxyzinu; halofrintatu; chlorochinu; a moclobemidu; a jejich farmaceuticky přijatelných solí.

5. Farmaceutický prostředek podle nároku 1

v y z n a č u j í c í s e t í m, že inhibítorem CYP2D6 je třezalka, nebo extrakt z třezalky nebo jeho složka.